

# VU Research Portal

## Unilateral versus bilateral upper limb training after stroke

van Delden, A.E.Q.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van Delden, A. E. Q. (2014). *Unilateral versus bilateral upper limb training after stroke*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting

### Unilaterale versus bilaterale armtraining na een beroerte

In Nederland krijgen jaarlijks meer dan 41 duizend mensen een beroerte. Ongeveer 80 procent van de overlevenden heeft ten gevolge van de beroerte een parese van de arm en 30 tot 66 procent kan deze arm na zes maanden niet functioneel in dagelijkse activiteiten gebruiken. Spontaan neurologisch herstel is beperkt tot de eerste 12 weken na de beroerte. Over de mechanismen die hierop van invloed is nog maar weinig bekend. Met betrekking tot armtherapie hebben zich recentelijk echter veelbelovende ontwikkelingen voorgedaan, waarbij twee wezenlijk verschillende gezichtspunten aan de orde zijn. Enerzijds worden unilaterale trainingsvormen gepropageerd, waarbij de paretische arm intensief wordt getraind, terwijl gebruik van de niet-paretische arm wordt beperkt. De bekendste unilaterale interventie is de 'Constraint-Induced Movement Therapy' (CIMT). Anderzijds worden bilaterale trainingsvormen voorgestaan, die ervan uitgaan dat de functie van de paretische arm verbeterd kan worden door simultane bewegingen met de niet-paretische arm. Bilaterale Arm Training met Ritmisch Auditieve Cues (BATRAC) is een voorbeeld van een interventie die uitgaat van dit principe.

Het succes van een interventie hangt mede af van de ernst van de parese bij aanvang van de interventie. Patiënten die nog enigszins de vingers en pols actief kunnen strekken, wat erop duidt dat de tractus corticospinalis (TCS) vanuit de getroffen hemisfeer relatief intact is, zouden vanwege dit feit vooral baat hebben bij unilateraal trainen. Patiënten bij wie de TCS-integriteit ernstig is aangetast en de distale controle zeer gering is daarentegen, zouden vooral baat hebben bij bilateraal trainen. In dat geval wordt waarschijnlijk vanuit de intacte hemisfeer een groter beroep gedaan op de ipsilaterale banen en zorgen interacties tussen beide hemisferen voor vermindering van de inhiberende werking van de intacte hemisfeer op de getroffen hemisfeer.

Het in dit proefschrift gepresenteerde onderzoek had als hoofddoel de klinische effecten en onderliggende mechanismen van unilateraal en bilateraal trainen van de paretische arm na een beroerte te onderscheiden, zowel op groepsniveau als in relatie tot enkele patiënteigenschappen, zoals de ernst van de parese. Hiertoe werd een vijftal studies uitgevoerd, die in de hoofdstukken 2 tot en met 6 van dit proefschrift worden gerapporteerd.

**Hoofdstuk 2** presenteert een kwalitatief overzicht en een evaluatie van de klinische effectiviteit en toepasbaarheid van apparaten die voor het bilateraal trainen van de armfunctie na een beroerte worden gebruikt. In totaal werden zes mechanische en veertien elektromechanische apparaten onder de loep genomen, die sterk van elkaar verschillen in termen van werking, de bijdrage van de paretische arm aan de beweging (passief, gedeeltelijk actief, actief), het deel van de arm dat beweegt tijdens oefenen (distaal, proximaal), de commerciële beschikbaarheid, en de empirische evidentie voor de klinische werkzaamheid. De meeste mechanische apparaten, zoals het BATRAC-oefenapparaat, zijn relatief simpel en makkelijk te implementeren en te bedienen, terwijl de meeste elektromechanische apparaten gebaseerd zijn op complexe sturingsmechanismen, waardoor zij mogelijk minder geschikt zijn voor implementatie in de klinische praktijk. De eerste klinische uitkomsten gaven aan dat bilaterale armtraining en de daarbij horende apparaten een goede aanvulling kunnen zijn op het therapeutische repertoire. Echter, de empirische evidentie bleek te beperkt voor een gefundeerde keuze tussen de apparaten.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een studie waarin de effectiviteit van unilaterale armtraining op metaniveau werd vergeleken met die van bilaterale armtraining. De resultaten van negen adequaat uitgevoerde gerandomiseerde klinische trials (RCT's; met data van 452 patiënten) op dit terrein werden weergegeven in gestandaardiseerd gemiddelde verschillen en de aldus verkregen verschillen werden statistisch getoetst. Afzonderlijke kwantitatieve analyses werden toegepast op basis van twee relevante factoren: de ernst van de parese van de arm (onderverdeeld in ernstig, matig, en mild) en de fase na de beroerte waarin de interventie van start ging (onderverdeeld in tot één maand, één tot zes maanden, en na zes maanden). De analyses werden verricht op de data van uitkomstmaten op het functiestoornisniveau en het activiteitsniveau zoals gedefinieerd in de International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) van de Wereldgezondheidsorganisatie. De gebruikte uitkomstmaten waren de Fugl-Meyer Motor Assessment en Motor Status Score op functiestoornisniveau, en de Action Research Arm Test (ARAT), Motor Assessment Scale (MAS), Wolf Motor Function Test (WMFT), en Motor Activity Log (MAL) op activiteitsniveau. Uit de analyses bleek dat unilaterale en bilaterale armtraining ongeveer even effectief zijn. Alleen voor patiënten met een milde parese die de interventie in de chronische fase startten (d.w.z. meer dan zes maanden na de beroerte), had unilateraal trainen een statistisch significant gunstiger effect dan bilateraal trainen op de objectief gemeten armfunctie (volgens de ARAT en WMFT, maar niet volgens de MAS) en subjectief waargenomen armfunctie (volgens de MAL) op het activiteitsniveau. Echter, de effectverschillen waren kleiner dan wat in de regel beschouwd wordt als klinisch relevant. Opmerkelijk was dat in menig RCT de interventies niet dose-

matched (d.w.z. met een gelijke intensiteit) werden aangeboden. Dit kan niet alleen de resultaten van de individuele RCT's, maar ook die van de meta-analyse hebben beïnvloed. Bovendien werden er geen RCT's gevonden die patiënten rekruteerden tussen één en zes maanden na de beroerte, dat wil zeggen de periode waarin de patiënten doorgaans therapie ontvangen.

In **Hoofdstuk 4** wordt het protocol van het Upper Limb Training After stroke (ULTRA-stroke) onderzoek beschreven. Dit onderzoek omvatte een RCT, waarin de effecten van drie interventies van gelijke dosering met elkaar werden vergeleken. De interventies waren een aangepaste vorm van CIMT (mCIMT), een aangepaste vorm van BATRAC (mBATRAC) en een conventionele behandeling gebaseerd op de richtlijnen voor fysio- en ergotherapie. De aanpassingen ten opzichte van de oorspronkelijke CIMT omvatten het nadrukkelijk oefenen van distale controle en een sterker gespreid aanbod van de therapie om de dosering gelijk te trekken met die van de andere twee interventies. Bij mBATRAC werd distaal geoefend in plaats van proximaal, zoals dat bij de oorspronkelijke BATRAC het geval was. Naast de klinische effecten werden door de interventies tweegegebrachte neurofysiologische veranderingen in het brein en veranderingen in bimanuele koppeling onderzocht, waarmee het onderzoek een translationeel karakter kreeg. Bij revalidatiecentrum Reade te Amsterdam werden 60 patiënten met een eenzijdige armparese na een eerste beroerte in een van beide hemisferen gerekruteerd tussen één tot zes maanden na de beroerte. Alle patiënten konden voor aanvang van de interventie (baseline) ten minste hun pols, duim en twee vingers van de paretische arm minimaal 10° actief strekken. Dat betekent dat alle patiënten bij aanvang een gunstige prognose hadden voor armfunctieherstel. Voorts werden op basis van actieve pols- en vingerstrekking de patiënten bij de baseline test gestratificeerd in twee groepen, namelijk die met de minste en de meeste distale controle. Daardoor konden naast de groepsanalyses ook analyses verricht worden op de resultaten van deze deelgroepen.

Alle patiënten ontvingen zes weken lang drie maal per week één uur therapie. De week voor aanvang van de interventie (baseline), de week na afloop van de interventie (post-interventie) en zes weken daarna (follow-up) ondergingen de patiënten klinimetrische tests, bimanuele-coördinatie-tests en neurofysiologische metingen van hersenactiviteit. De resultaten van de neurofysiologische metingen vallen buiten het bestek van dit proefschrift, omdat de analyses daarvan ten tijde van het schrijven van het proefschrift nog niet waren afgerond.

De klinische resultaten van het ULTRA-stroke onderzoek worden beschreven in **Hoofdstuk 5**. De score op de ARAT fungeerde als primaire afhankelijke uitkomstmaat. Met de ARAT werd de armfunctie getest op het activiteitsniveau zoals gedefinieerd door de ICF. Daarnaast werden diverse secundaire

uitkomstmaten gebruikt om objectief en subjectief de armfunctie te beoordelen op functiestoornisniveau en participatieniveau (conform de ICF). De drie interventies leidden alle tot een statistisch significante verbetering op de ARAT van baseline tot post-interventie. Deze vooruitgang was zes weken later tijdens de follow-up test nog steeds zichtbaar. Noch op de primaire uitkomstmaat, noch op de secundaire uitkomstmaten werden statistisch significante verschillen gevonden in de mate van verbetering tussen de drie interventiegroepen. Hoewel de aantallen patiënten in de deelgroepen te gering waren voor een gedegen interpretatie van de resultaten, leverden de deelgroepanalyses geen aanwijzingen op dat unilateraal trainen geschikter was voor patiënten met enige distale controle en bilateraal trainen beter was voor patiënten met minimale distale controle. De resultaten wezen erop dat unilateraal trainen volgens het CIMT-protocol en bilateraal trainen volgens het BATRAC-protocol, indien beide interventies van gelijke dosering zijn, even effectief zijn (conform de resultaten van de meta-analyse), maar niet effectiever dan de conventionele therapie.

In **Hoofdstuk 6** wordt nader ingegaan op de door de interventies teweeggebrachte veranderingen in de bimanuele koppelingssterkte. In het ULTRA-stroke onderzoek werd door de patiënten bij elk van de drie meetmomenten een reeks ritmische bimanuele coördinatietaken verricht om de intentionele en onopzettelijke neurale koppeling tussen beide handen te meten. Vanwege het veronderstelde voordeel van neurale koppeling tijdens de mBATRAC-oefeningen, werd verwacht dat de patiënten die deze therapie ontvingen een sterkere toename in koppelingssterkte zouden tonen dan de patiënten in de andere twee interventiegroepen. Er werden echter geen significante verschillen tussen de interventiegroepen in de veranderingen in intentionele en onopzettelijke bimanuele koppelingssterkte gevonden. Dit gold zowel voor de veranderingen van baseline tot post-interventie als van post-interventie tot follow-up. Behalve de koppelingssterkte werd de mate van distale controle bepaald aan de hand van de amplitudes en de harmoniciteit van de bewegingen van de paretische hand. De patiënten die mBATRAC ontvingen toonden wel een significant grotere toename in distale controle dan de patiënten die mCIMT en conventionele therapie ontvingen. Waarschijnlijk waren deze effecten het gevolg van het feit dat mBATRAC specifiek gericht was op het maken van ritmische bewegingen met de paretische hand, terwijl dit bij mCIMT en de conventionele therapie niet het geval was. De significante verschillen in distale controle in het voordeel van mBATRAC generaliseerden zich niet naar significante verschillen tussen de groepen in de klinische testen zoals beschreven in Hoofdstuk 5.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een onderzoek dat zich richtte op de relatie tussen objectief gemeten en subjectief ervaren armfunctieherstel (in plaats van het contrast tussen unilateraal en bilateraal oefenen). Bij 39 patiënten die alle klinische

testen op de drie meetmomenten (baseline, post-interventie en follow-up) van het ULTRA-stroke onderzoek hadden doorlopen, werd nagegaan of een subjectief waargenomen verbetering in armfunctie overeenkwam met een objectief gemeten verbetering. Als objectieve maat van de capaciteit van de armfunctie werd de score op de ARAT gebruikt. De subjectief waargenomen verandering in armfunctie werd vastgesteld met twee instrumenten: de subschaal 'kwaliteit van bewegen' van de MAL (MAL-QOM) en het domein 'hand' van de Stroke Impact Scale (SIS-Hand). De MAL is een gestandaardiseerd, (semi-)gestructureerd interview, waarbij de patiënt gevraagd wordt naar de hoeveelheid en kwaliteit van dagelijkse handelingen met de paretische arm en hand. De SIS is een door de patiënt (of diens directe naaste) zelf in te vullen vragenlijst over de gezondheidstoestand van de patiënt op het moment van het interview. De SIS bestaat uit acht domeinen waaronder het domein 'hand'. Er werd een significante relatie gevonden tussen de gemeten verbeteringen op de ARAT en de door de patiënt waargenomen verbeteringen op de MAL-QOM, maar niet tussen de ARAT en de SIS-Hand. Vervolgens werd via een multivariate logistische regressieanalyse gezocht welke factoren verantwoordelijk waren voor het al dan niet overeenstemmen van objectieve en subjectieve verbetering op de ARAT en SIS-hand. Geen van deze factoren bleek direct gerelateerd te zijn aan de paretische arm. Wel voorspellend waren het opleidingsniveau en de gemoedstoestand bij de baselinemeting. Patiënten met een lager opleidingsniveau en een goed humeur bij de baselinemeting toonden significant vaker overeenstemming tussen verbeteringen op de ARAT en SIS-Hand. Nader onderzoek is nodig om de relevantie van de voorspellende waarde van deze twee factoren vast te stellen.

In het laatste hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift nog eens samengevat en worden de verschillen en overeenkomsten tussen unilateraal en bilateraal trainen kritisch tegen het licht gehouden. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een bespreking van de implicaties van de bevindingen voor armtraining na een beroerte en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.